HÄUFIGKEIT DER MONORESISTENZEN UND IHRE AUSWIRKUNGEN BEI TUBERKELBAKTERIEN–KULTUREN

(1950 – 1959)

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

INGE KAMPMANN

aus Neuss

BONN 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546507_0032

HÄUFIGKEIT DER MONORESISTENZEN UND IHRE AUSWIRKUNGEN BEI TUBERKELBAKTERIEN–KULTUREN
(1950 – 1959)

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
INGE KAMPMANN
aus Neuss

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. K.H. Schwabe

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. H. Magnussen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Venusberg, Auenbruggerhaus
Direktor: Professor Dr. H. J. Dengler

Druck: Dissertationsdruck M. Wehle Hauptstr. 24o
5305 Witterschlick Tel. 0228/ 64 11 13

I n h a l t s ü b e r s i c h t

		Seite
1	Einleitung	5
1.1	Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit	5
1.2	Thematische Abgrenzung	6
2	Die Chemotherapie von Tuberkuloseerkrankungen und deren Entwicklung im Zeitraum von 1950 bis 1959 (Literaturübersicht)	7
2.1	Die Therapie - Methoden	7
2.1.1	Die Monotherapie	7
2.1.2	Die Kombinationstherapie	11
2.2	Die Ausbildung von Resistenzen bei den einzelnen Therapie-Methoden	15
2.2.1	Die Resistenzarten	15
2.2.2	Resistenzen bei der Monotherapie (Monoresistenzen)	17
2.2.3	Resistenzen bei der Kombinationstherapie (Mehrfachresistenzen)	22
2.3	Unterschiede in den Therapie-Methoden und im Verlauf der Resistenzen zwischen dem Untersuchungszeitraum (1950 - 1959) und den neueren Forschungsergebnissen	24

		Seite
3	Auswertung des Untersuchungsmaterials des Auenbruggerhauses Bonn Venusberg	27
3.1	Erläuterung der Datenbasis	27
3.2	Resistenzverhalten der Tuberkelbakterien des untersuchten Patienten - gutes (Häufigkeit von Monoresistenzen)	32
3.3	Kasuistik(Monoresistenzen im Zeitraum von 1950 - 1959)	33
4	Diskussion	42
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	49

1 Einleitung

1.1 Problemstellung und Zielsetzung der Arbeit

Die Tuberkulose ist fast 100 Jahre Gegenstand medizinischer Forschung. Nach dem derzeitigen Stand der Untersuchungen ist die Tuberkulose aber keineswegs als abgeschlossenes Wissenschaftsgebiet anzusehen. Es treten auch heute noch Tuberkulosefälle auf, die sich als unheilbar erweisen.

Das zentrale Problem bei der chemotherapeutischen Behandlung der Tuberkulose ist das Auftreten von Resistenzen der Tuberkelbakterien gegen die verabreichten Präparate.
Eine Verschärfung dieses Problems bedeutet, daß neben Monoresistenzen auch Mehrfachresistenzen zu beobachten sind; d.h. die Tuberkelbakterien bilden nicht nur bei angewandter Monotherapie eine Resistenz gegen das eine Präparat aus, sondern auch bei einer Kombinationstherapie gegen mehrere Präparate.

Bezüglich der Resistenz ist zwischen Primärresistenz und Sekundärresistenz zu unterscheiden. Bei der Primärresistenz handelt es sich um eine Resistenz von einzelnen Keimen oder Bakterienstämmen, die schon zu Beginn der Therapie vorhanden ist. Das hat zur Folge, daß das verabreichte Tuberkulostatikum die Vermehrung dieser Keime nicht hemmen kann. Im Gegensatz hierzu spricht man bei der Sekundärresistenz auch von der sogenannten erworbenen Resistenz,

dadurch erklärt, daß sie während der Initialphase auftritt. Dieses Phänomen ist durch eine Adaption oder Mutation der Bakterien begründet (42).

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Häufigkeit des Auftretens von Mono- und Mehrfachresistenzen bei Tuberkelbakterien - Kulturen untersucht werden. Als Datenbasis zur Bestimmung der verschiedenen Resistenzen werden Krankengeschichten von stationär behandelten Patienten, bei denen Resistenzbestimmungen durchgeführt wurden, verwandt.

Die Studie umfaßt einen literarischen und einen kasuistischen Teil. Im kasuistischen Teil werden schwergewichtig die Monoresistenzen untersucht.

Ferner soll untersucht werden, wie sich die Häufigkeit von Mono- und Mehrfachresistenzen bei Tuberkelbakterien - Kulturen in Abhängigkeit von unterschiedlichen Chemotherapien verhält. Die unterschiedlichen Behandlungsstrategien sollen schließlich wertend gegenübergestellt werden.

1.2 Thematische Abgrenzung

Der Untersuchungszeitraum der Arbeit beschränkt sich, bezüglich der Kasuistik, auf die Jahre von 1950 bis 1959. Im literarischen Teil sollen auch die derzeitigen Behandlungsmethoden erörtert werden.
Das Entstehen sowie die Nachweismethoden der Resis-

tenz sind in den Dissertationen von HEMMERSBACH und CHROBOK eingehend behandelt worden; sie sollen daher nicht mehr Gegenstand dieser Arbeit sein.

2 Die Chemotherapie von Tuberkuloseerkrankungen und deren Entwicklung im Zeitraum von 1950 bis 1959

2.1 Die Therapie - Methoden

2.1.1 Die Monotherapie

Der Beginn der antibiotischen und Chemotherapie der Tuberkulose ist in dem Jahr 1947 mit der Entwicklung des Präparates Streptomycin zu sehen (44). Bald darauf, 1948, konnte PAS und 1949 Thiosemikarbazon zum Einsatz gebracht werden. Gleichzeitig führte DOMAGK in Gemeinschaft mit den Chemikern BEHNISCH, MIETSCH und SCHMIDT, Conteben in die chemotherapeutische Behandlung der Tuberkulose ein (26).
Man spricht von dem Oberbegriff Chemotherapeutikum, ohne Rücksicht auf den biologischen oder synthetischen Ursprung, da die biologischen Stoffe, Produkte von Pilzen, Bakterien oder Pflanzen, später nach Strukturaufklärung oft synthetisch hergestellt oder chemisch modifiziert werden. Die Tuberkulosemittel zeichneten sich durch ihren Wirkungsort, nämlich direkt am Erreger, aus. Die bisher übliche Therapie vermochte das in diesem Ausmaß nicht.
Umfangreiche Untersuchungen in den Jahren 1946/47 zeigten, daß das Mittel Streptomycin alle Kriterien

der Wirksamkeit erfüllte. VELTMAN und Mitarbeiter und YOUMANS und Mitarbeiter führten beim Menschen und im Tierversuch Testreihen in Bezug auf die Wirksamkeit im Vergleich zu unbehandelten Kontrollgupen durch. Verschiedene therapeutische Erfolge waren nach genügend langer Vorbeobachtungszeit zu verzeichnen. Lebensrettende Wirkung zeigte Streptomycin bei bis dahin tödlichen Tuberkuloseformen, wie z.B. Miliartuberkulose und Meningitis. Man mußte jedoch schnell erkennen, daß das Streptomycin die konservative Kollapstherapie bei cavernöser Lungentuberkulose, ebenso bei verkästen Formen, nicht überflüssig machte. Der Grund hierfür lag darin, daß es nach Abschluß der Streptomycinkur zu Reaktivierungen kommen konnte, da die wenig vaskulierten Herde nur ungenügend beeinflußt wurden (44). VOSSEN konnte bei ihren umfangreichen Untersuchungen mit Streptomycin Erfolge bei produktiven und produktiv- exsudativen Tuberkuloseformen erbringen (76). Die Frage, ob die Therapie bei frischen Infiltraten angezeigt war, mußte verneint werden, weil man hier schon das Problem der später auftretenden Streptomycinresistenz erkannte, und das Mittel für spätere eventuelle Notfälle „aufsparen" mußte, damit seine Wirksamkeit erhalten blieb. Trotz dieser Erkenntnisse wurde das Mittel Streptomycin als das wertvollste Tuberkuloseheilmittel bei sorgfältiger Indikationsstellung bezeichnet. Dihydrostreptomycin, eine Verbesserung des Präparates, zeigte sich bei einer Tagesdosis von 2 Gramm toxischer als das gewöhnliche Streptomycin und wurde deshalb nur in den Fällen empfohlen, in welchen Streptomycin mit Nebenwirkungen reagierte. Als

Standarddosis galt damals 1 Gramm in zwei Injektionen täglich. Ausnahmen hiervon wurden bei schlechter Verträglichkeit und Nierentuberkulose, bei der infolge der langsamen Streptomycinausscheidung der Blutspiegel länger hoch blieb, empfohlen. In solchen Fällen verabreichte man nur 0.5 bis 0.6 Gramm täglich. Allgemein hatten sich in der Anwendungsart die intramuskulären Injektionen durchgesetzt (44).

Da das Streptomycin neben den großen Vorteilen auch Nachteile hatte (Streptomycinresistenz, negative Phase, Rezidive, Nebenerscheinungen), war die Entwicklung eines neuen Mittels durch LEHMANN sehr bedeutsam. Die von ihm entwickelte Para-Amino-Salicylsäure erwies sich in einer Konzentration von 0.15 mg/cm als wachstumshemmend und nicht toxisch. Ein weiterer Vorteil des PAS war, daß es fast keine Nebenerscheinungen erkennen ließ (44). Therapeutisch wirksam ist es in einer Konzentration von 2 - 16 mg % des Blutspiegels. Um dies zu erreichen, wurde viermal täglich 3 - 4 Gramm verabreicht. Die im Gegensatz zum Streptomycin hoch erscheinende Menge konnte verantwortet werden, da das PAS im Darm sehr rasch absorbiert und schon nach sechs Stunden zu über 60 v.H. im Urin ausgeschieden wurde. PAS wurde als das Mittel der „Basis" bezeichnet, weil es bei jeder frischeren, aktiven Tuberkulose angewandt werden konnte, da keine Nebenerscheinungen zu befürchten waren. Allerdings war auch hier zu berücksichtigen, daß sich mit der Zeit beim PAS eine PAS - Resistenz ausbildete. Dies konnte experimentell von WILDSTRÖM, KARLSON und SVEDBERG und auch klinisch von LEITNER und MASSON nachge-

wiesen werden.
Weiterhin wurde PAS bei den sekundären, hämatogenen oder infiltrativen Formen und auch bei frischen Schüben der Tertiärtuberkulose angewandt. Bei cavernösen Tuberkulosen leitete man die PAS-Kur als Vorbehandlung zur Kollapstherapie ein.
1949 wurde schließlich das dritte Mittel im Kampf gegen die Tuberkulose, das Conteben, von DOMAGK und Mitarbeiter zur Anwendung gebracht.
Die Stellungnahmen bedeutender Ärzte dieser Zeit waren jedoch vorsichtig und zurückhaltend. MOESCHLIN und DEMIRAL berichteten über eine schwächere Wirkung des Mittels als die des PAS, während SPAIN eine ebenso gute Heilwirkung im Tierversuch feststellte. LEITNER konnte bei Kranken keine frappanten Besserungen registrieren. Da es sich jedoch um Anfangsbeobachtungen handelte, mußten genauere Auswertungen der Resultate abgewartet werden.
Bezüglich der Nebenerscheinungen waren sich jedoch die meisten Autoren einig. Es wurden häufig schwere Blut- und Leberschäden festgestellt, so wie Übelkeit, Schlaflosigkeit, Brechreiz, Kopfschmerz, Schwindel und Exantheme. Bei einer Tagesdosis von nur 0.3 Gramm blieben die Nebenerscheinungen gering, aber damit auch die Wirksamkeit des Mittels. Ein Vorteil des Contebens war, daß sich keine Conteben - Resistenz entwickelte.
BLÜMM machte mit dem Conteben bei hämatogen - disseminierten Tuberkuloseformen sehr gute Erfahrungen, so daß das Conteben primär als absolut indiziert galt. Er warnte aber auch vor seiner kritiklosen Anwendung (9).
Vergleicht man nun diese drei tuberkulostatischen

Medikamente, so stand das Streptomycin eindeutig in seiner Wirkung an erster Stelle. Trotz der Vorteile, waren seine Toxizität und die Entwicklung der Resistenz nicht zu unterschätzen (29).
In umfangreichen Untersuchungen stellte auch VOSSEN fest, daß die so große Hoffnung, die Streptomycin versprach, bei kritischer Betrachtung nicht gehalten werden konnte (76).
An weiterer Stelle in Bezug auf die Wirksamkeit war PAS zu nennen, die sich ausschließlich auf die Wachstumshemmung der Tuberkelbakterien erstreckte (26).
Bei dem Mittel Conteben konnte im Gegensatz zu PAS und Streptomycin keine Resistenzentwicklung beobachtet werden. Diesem Vorteil des Contebens mußten seine Nebenerscheinungen gegenübergestellt werden (1). Somit blieb nicht aus, daß der durchbrechende Erfolg, den man sich nach Erfinden der Chemotherapeutika versprach, schon zu Beginn der fünfziger Jahre skeptisch beurteilt wurde.
In Monotherapien zeichneten sich recht bald die Grenzen der Chemotherapie ab.

2.1.2 Die Kombinationstherapie

Im folgenden soll untersucht werden, ob die Unzulänglichkeiten der einzelnen Mittel, wie sie bei einer Monotherapie auftraten, in einer Kombination von verschiedenen Tuberkulostatika verhindert bzw. abgemildert werden konnten.
Über den Wert einer einzelnen therapeutischen Substanz konnte aber nichts ausgesagt werden, wenn sie mit einer oder mehreren anderen verabreicht wurde.
Die kombinierte Anwendung mehrerer Mittel zu

therapeutischen Zwecken war immer erst dann möglich, wenn über die Leistungsbreite jeder einzelnen Substanz Klarheit bestand (27). Die Erkenntnisse der Monotherapie waren somit die Voraussetzung für eine kombinierte Anwendung mehrerer Substanzen.
Beim Literaturstudium fällt auf, daß der Kombinationstherapie zu Beginn der fünfziger Jahre noch keine einschlägigen wissenschaftlichen Erfahrungen zu Grunde lagen. Wenn auch die Kombinationstherapie schon bald nach der Entdeckung der einzelnen Tuberkulostatika angewandt wurde, so waren die synergetischen Wirkungen der in Kombination verabreichten Mittel keineswegs erforscht.
Es wurde vielfach eine additive und potenzierende Wirkung angenommen. Das Auftreten dieser Effekte war zu der damaligen Zeit gleichzeitig von KARLSON u.a., sowie von YOUMANS untersucht worden.
Es konnte aber nicht unter Beweis gestellt werden.
In einer kombinierten Anwendung der Mittel PAS und Streptomycin sahen BLOCH, GRAESSLE und PIETROWSKY eine Verzögerung der Streptomycin - Resistenz.
In Tierversuchen konnten WILLSTON und YOUMANS keine Bestätigung dieses Phänomens erbringen.
Eine Kombination der Mittel Streptomycin und Sulfon zeigte keine positiven Ergebnisse (44).
Von WEISS und BOGEN wurde zudem die toxische Wirkung des Sulfons herausgestellt.
HEILMEYER und WESTGREEN verabreichten PAS und Conteben in Kombination. Die guten Ergebnisse, die sie damit erreichten, konnten sie mit einem relativ großen Beobachtungsgut belegen. Es wurde ein Cavernenschwund in 19 v.H. und eine Cavernenverkleinerung in 42 v.H. der Fälle registriert.

LEITNER konnte auf Grund von zu geringen Erfahrungen mit dieser Mittelkombination keine wesentlichen Vorteile erkennen (44).
Vergleichende Versuche mit einer Kombination von Streptomycin und Conteben erzielten keine Wirkungssteigerung (26).
Eine weitere Kombinationstherapie mit den Substanzen Streptomycin, PAS und Conteben wurde von WESTGREEN untersucht und als positiv befunden. Die Ergebnisse konnten allerdings auf Grund einer zu geringen statistischen Absicherung nicht als repräsentativ angesehen werden.
Wie aus den dargestellten Ergebnissen der Kombinationstherapie hervorgeht, sind die Meinungen bezüglich einer wesentlichen Verbesserung der Therapieerfolge zu Beginn der fünfziger Jahre sehr differenziert. Die Gründe hierfür sind darin zu sehen, daß die medizinischen Erfahrungen mit dieser Methode erst in den Anfängen standen. Trotz der Nachteile eines „Jonglierens" mit den damals gegebenen Möglichkeiten, sei es in Form der konservativen, Mono- oder Kombinationstherapie konnte die Wissenschaft doch nur auf diesem Wege größere Heilungschancen für jeden Tuberkulosekranken erbringen.
Gegen Mitte bis Ende der fünfziger Jahre konnte man einschneidendere Erkenntnisse über die kombinierte Chemotherapie der Tuberkulose gewinnen. Auf dem Therapiekongress in Karlsruhe im Jahre 1956 stellten LUTZ und SOMMER auf der Basis von unabhängigen Untersuchungen den guten Erfolg mit

der Mittelkombination INH, Streptomycin und Elpimed dar (51). Nach LUTZ war das Problem der Wirkungslosigkeit der Mittel nicht nur ein Wirkungszusammenhang zwischen den Mikroben und den Chemotherapeutika, sondern auch zwischen Mikroben, Organismus und Chemotherapeutika. LUTZ war der Meinung, daß die Wirkungslosigkeit der Mittel keineswegs immer eine Resistenz im bakteriologischen Sinne ist, sondern ein Nichtansprechen des Organismus auf das Chemotherapeutikum. Er erklärte diese Erkenntnis mit einer „allgemeinen Blockierung der vegetativen Abwehrregulationen". Es galt nun diese Blockierung aufzuheben. Mit dem Präparat Elpimed als ein körpereigener Gegenschockstoff gelang es LUTZ und PREGER die normale Reaktionslage des Organismus wieder herzustellen und dadurch die Chemotherapeutika wieder wirksam werden zu lassen. Die Wirkungslosigkeit wurde also aufgehoben oder bei simultaner Verabreichung von INH, Streptomycin und Elpimed verhindert. Der positive Wirkungszusammenhang zwischen INH, Streptomycin und Elpimed konnte an 52 Tuberkulosekranke belegt werden (51).

Es muß aber darauf hingewiesen werden, daß die Erfolge mit der Kombinationstherapie in Abhängigkeit von der Tuberkuloseform zu sehen waren. Der Bedingte Einsatz der Chemotherapie machte den damaligen Forschern die Grenzen der Wirksamkeit der einzelnen Mittel klar (31).

2.2 Die Ausbildung von Resistenzen bei den einzelnen Therapiemethoden

2.2.1 Die Resistenzarten

Seit Beginn der Behandlung der Lungentuberkulose mit chemotherapeutischen Mitteln, hatte sich die Ausbildung von Resistenzen gegen diese Präparate als zentrales Problem herauskristallisiert. Über das Problem der Resistenzentwicklung bzw. den Methoden der Resistenzbestimmung sind bisher zahlreiche Publikationen erschienen. Aus diesem Grunde sollen hierüber in dieser Arbeit, wie schon erwähnt, keine weiteren Betrachtungen mehr angestellt werden.

Schon gleich nach der Entdeckung der Chemotherapeutika war man sich der Notwendigkeit der Resistenzbestimmung bewußt. Man hatte rechtzeitig erkannt, daß die in Verbindung mit der Chemotherapie auftretende Selektion der resistenten Keime einen therapeutischen Effekt stark verminderte oder sogar verhinderte. Dies führte dazu, daß die resistenten Stämme unbewußt weiter gezüchtet wurden und auch in einer folgenden Therapie mit dem betreffenden Mittel nicht mehr gehemmt werden konnten (72).

Die Ausbildung von resistenten Bakterien war nach BÜNGER nicht die Folge der Behandlung mit einem bestimmten Präparat. Er war der Ansicht, daß diese Entwicklung immer erfolgte. Durch die Behandlung würden lediglich die resistenten Bakterien selektiert, die dann gegenüber den sensiblen Bakterien erst übermäßig in Erscheinung treten konnten (10)

Bezüglich der Resistenz war es erforderlich nach verschiedenen Resistenzarten zu unterscheiden:

(1) Klinische und bakteriologische Resistenz

(2) Primäre und sekundäre Resistenz

(1) Man spricht von einer klinischen Resistenz, wenn ein Mittel am Patienten keine Wirkung erkennen läßt, in Konzentrationen, die üblicherweise einen Krankheitsprozeß typisch beeinflussen. Im Gegensatz hierzu liegt eine bakteriologische Resistenz vor, wenn bei der normalerweise sicher wachstumshemmenden Konzentration eines Mittels im Nährmedium ein ungehindertes Wachstum erkennbar ist; bzw. eine Hemmung erst bei einem Vielfachen der üblichen Konzentration eintritt (72). Leider ist aber der bakteriologische Nachweis der Resistenz nicht immer eine notwendige, sondern nur eine hinreichende Bedingung für das Eintreten der klinischen Resistenz. Es wurde nachgewiesen, daß Bakterien, die sich in vitro als sensibel erwiesen, in vivo resistent waren oder umgekehrt. Dies konnte mit den unterschiedlichen Milieubedingungen in vivo und in vitro erklärt werden (30). Für die Bestimmung der Therapiestrategie war das Wissen darum von entscheidender Bedeutung.

(2) Als primär resistent im engeren Sinne bezeichnet man alle diejenigen Tuberkelbakterien - Varianten, die vor der Behandlung in vitro bereits eine bestimmte Unempfindlichkeit aufweisen. Sie müssen aber von Patienten stammen, von denen man mit Sicherheit weiß, daß keine Kontaktinfektion mit

bereits durch eine Behandlung resistent gewordenen Keimen stattgefunden hat.
Tuberkelbakterien - Varianten, die als sekundär resistent bezeichnet werden, entwickeln erst während der Therapie gegen ein bestimmtes oder gegen mehrere Medikamente eine Unempfindlichkeit. Bei solchen Varianten ergibt sich vor der Behandlung ein normales Sensibilitätsverhalten bei durchgeführter Resistenzprüfung (73).

2.2.2 Resistenzen bei der Monotherapie (Monoresistenzen)

Die Bestimmung der Häufigkeit von Mono- und Mehrfachresistenzen soll nach Themenstellung dieser Arbeit anhand eines vorgegebenen Patientenstammes des Auenbruggerhauses in Bonn für den Zeitraum von 1950 bis 1959 durchgeführt werden. Zum Vergleich hierzu werden im folgenden entsprechende Ergebnisse aus der Literatur herangezogen. Hierdurch soll eine generelle Aussage über das Resistenzverhalten möglicherweise erhärtet werden.

1) Primärresistenzen

Tabelle 1

Häufigkeit von Primärresistenzen gegen verschiedene Mittel in v.H. der jeweils untersuchten Fälle verschiedener Autoren

PAS	SM	Conteben	INH
0 UNHOLTZ (72)	3-4 UNHOLTZ	2 UNHOLTZ	-
11 RIST (zit. nach 72)	-	-	-
0 HEIN u. WEMMERS (32)	3 HEIN u. WEMMERS	-	0 HEIN u. WEMMERS
-	-	14 HOFFMANN u. NICKEL (36)	-
-	-	13 AUERSBACH (zit. nach 72)	-
-	-	17 KOCH (zit. nach 72)	-
-	-	20 HERMANN (zit. nach 72)	-

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, ist die primäre Resistenz gegen die einzelnen gängigen Therapeutika in den fünfziger Jahren unterschiedlich ausgeprägt. Annähernd gleiche Werte des Auftretens von primärer Resistenz wurden nur für Streptomycin festgestellt. Zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kam man bei den Mitteln PAS und Conteben.
Diese erheblichen Schwankungen der Werte sind nur zu erklären durch:

- unterschiedliche Nachweismethoden der Resistenz.
- unterschiedliche Dosierungen des betreffenden Therapeutikums.
- unterschiedliche Untersuchungszeiträume.

Mehrere Autoren waren damals der Meinung, daß die Bestimmung der primären Resistenz nur wissenschaftlichen Charakter habe(72). Folglich wurde dem Auftreten von primärer Resistenz auch keine große Beachtung geschenkt. Diese Vermutung wurde dadurch bestätigt, daß in den, den meisten Studien zugrunde liegenden Untersuchungen die sekundäre Resistenz im Vordergrund stand.
Angesichts der Bedeutung der primären Resistenz für Erfolg oder Mißerfolg einer Behandlung, weiß man heute, daß die Bestimmung der primären Resistenz in keinem Fall unterlassen werden darf.

2) Sekundärresistenzen

Tabelle 2

Häufigkeit von Sekundärresistenzen gegen verschiedene Mittel in v.H. der jeweils untersuchten Fälle verschiedener Autoren

PAS	SM	Conteben	INH
10.5 HEIN u. WEMMERS	33 HEIN u. WEMMERS	0 HEIN u. WEMMERS	50 HEIN u. WEMMERS (32)
-	50 SIGHART (64)	-	50
-	-	-	18 BÜNGER LASS (12)
-	-	-	15.8 JANCEK u. MORAVEK (39)
-	-	61 AUERSBACH (72)	-
-	-	45 HOFFMANN u. NICKEL (36)(37)	-
-	-	52.4 HAIZMANN	50 HAIZMANN (31)
-	40 BLATTBERG (31)	-	-
21.3 LEITNER	64 LEITNER (72	-	-

In der Tabelle 2 ist das prozentuale Auftreten von Sekundärresistenzen gegen die Mittel PAS, SM, INH und Conteben aufgezeichnet. Es ist ersichtlich, daß selbst die zu der Zeit neueren Präparate (z.B. INH) mit erheblichen Resistenzerscheinungen reagierten. Der Nachweis sekundärer Resistenz war auch damals (1950 - 1959) schon wesentlicher Bestandteil der Therapie. Aus jeder Studie gehen Angaben über das Resistenzverhalten hervor. Die Aussagen der jeweiligen Autoren über das Resistenzverhalten sind aber nur mit großen Vorbehalten zu interpretieren. Die Untersuchungen haben gezeigt, daß kein Ergebnis unmittelbar mit einer anderen zu vergleichen ist. Hierdurch werden auch die zum Teil erheblichen Schwankungen der Ergebnisse von verschiedenen Autoren mit erklärt (Tab. 2). Es konnte festgestellt werden, daß bei der Therapie der Tuberkulose sowie bei der Resistenzbestimmung keine einheitliche Basis zugrunde lag, die eventuelle Vergleiche und allgemeingültige Aussagen zuließ. Die jeweilige Behandlung erfolgte also auf „Gutdünken" ohne fundierte Erkenntnisse. Nur so waren die differierenden Definitionen der Resistenz zu begründen. Diese resultierten wiederum aus uneinheitlichen Hemmwerten und Nachweisverfahren, die den einzelnen Untersuchungen als Maßstab dienten.

Bezüglich der dargestellten Relativität der Untersuchungen zur Resistenzfrage, ergab sich die Notwendigkeit, gewisse Verfahren und Normen als Basis zu wählen, um überhaupt zu einigermaßen vergleichbaren Resultaten zu gelangen.

2.2.3 Resistenzen bei der Kombinationstherapie Mehrfachresistenzen

In diesem Kapitel soll die Häufigkeit von Mehrfachresistenzen gegen die Standardtherapeutika in kombinierter Anwendung untersucht werden. Hierzu werden die Ergebnisse von Untersuchungen bzw. Beobachtungen verschiedener Autoren herangezogen.
Wie schon in Pkt. 2.1.2 der Gliederung erwähnt, zögerte die kombinierte Anwendung von Streptomycin und PAS das Entstehen der Streptomycin-Resistenz heraus (1). Eine erfolgreiche Kombination zur Wachstumshemmung von Tuberkelbakterien war die von Conteben und PAS; FRAHM sprach hier von einem bestehenden Synergismus. Vergleichende Versuche mit der Kombination von Streptomycin und Conteben ergaben dagegen keine Wirkungssteigerung. Vollständige Ausheilung einer Lungentuberkulose konnte FRAHM trotz guten Zusammenwirkens von PAS und Conteben jedoch nicht erreichen (26). Mit derselben Kombination erreichte HEILMEYER in nur 19 v.H. seiner Fälle einen Cavernenschwund.
Die 3er Kombinationsbehandlung mit PAS, Conteben und Streptomycin unter Beaufsichtigung von PEIN erreichte bei 25 von 58 Patienten ein Versiegen der Bakterienausscheidung. 43 v.H. entwickelten eine Resistenz gegen die kombinierte Chemotherapie. Bei einer PAS-Streptomycinbehandlung die BECK durchführte, verhielten sich 43 v.H. seines Patientenmaterials resistent (31).

NOWAK führte nach einer Kombinationsbehandlung mit Streptomycin, INH und Elpimed Resistenzbestimmungen durch. Er konnte hierbei in 70 v.H. resistentes Verhalten gegen diese Mittel feststellen (51).
Daß die Resistenzentstehung beim Streptomycin durch Kombination mit Conteben beeinflußt wurde, konnten HOFFMANN und NICKEL an keinem Fall beobachten (36)(37).
In einer umfassenden Studie von UNHOLTZ wurden in 1 bis 2 v.H. aller behandelten Fälle Resistenzen gegen Streptomycin und PAS, Streptomycin und Conteben und gegen PAS und Conteben registriert werden (72).

Die gleich nach Einsatz der Chemotherapeutika auftretende Resistenz gegen diese Mittel ließ eine gewisse Resignation aufkommen. Mit dem Erfinden dieser Substanzen hatte man eine gewisse Hoffnung zur vollständigen Ausheilung der Tuberkulose verbunden. Um die Resistenzerscheinung der einzelnen Mittel zu verhindern oder hinauszuzögern, wurden die Mittel in Kombination verabreicht. Wie aber aus den erörterten Ergebnissen von verschiedenen Untersuchungen hervorgeht, ist in den fünfziger Jahren keine Übereinstimmung der Ergebnisse bezüglich additiver oder synergetischer Effekte feststellbar.
Die wenigen aber keineswegs gesicherten Erfolge mit der Kombinationstherapie waren jedoch die Grundlage für gesicherte Erfolge in den sechsziger und siebziger Jahren.

2.3 Unterschiede in den Therapiemethoden und im Verlauf der Resistenzen zwischen dem Untersuchungszeitraum und den neueren Forschungsergebnissen

Wie die Ergebnisse dieser Arbeit, sowie die Ergebnisse vieler anderer Autoren bestätigen, waren die Erfahrungen mit der Monotherapie zu Anfang der fünfziger Jahre enttäuschend. Aber auch die Kombinationstherapie konnte anfangs nur bescheidene, nicht gesicherte Erfolge erzielen. Die primären und sekundären Resistenzen waren wegen ihrer jährlichen Zunahmen gefürchtet. Die unzureichende Chemotherapie, wie sie bis gegen Ende der fünfziger Jahre aus mangelnder Kenntnis der zugrundeliegenden Prinzipien betrieben wurde, hatte viele chronische, rezidivierende Tuberkulosen entstehen lassen, welche durch die Bakterien mit Resistenz verursacht waren (5). Die konservativen Behandlungsmethoden konnten folglich durch die Chemotherapie nicht ersetzt werden. Sie diente vielmehr als flankierende Methode zu den herkömmlichen Methoden.

Mit der Erfindung der Präparate Ethambutol (1961/67) und Rifampicin (1967) hatte sich die Szene der medikamentösen Therapie der Tuberkulose grundlegend gewandelt (5). Diese Mittel führten zu einer raschen Verminderung der Keimzahlen und damit der Phase der Ansteckungsfähigkeit.

Die Erfindung der beiden Mittel sowie die Ergebnisse zahlreicher Studien bewirkte eine Änderung der Bewertung der Medikamente. Derzeit werden vier Basis- und sieben Reserve- bzw. Begleitmedikamente unterschieden (22).
Zu den Basismedikamenten zählen:

- Rifampicin (RMP)
- Isoniazid (INH)
- Streptomycin (SM)
- Ethambutol (EMB)

Das Streptomycin hat hierbei seine ursprüngliche Bedeutung behalten, obwohl man sich den Grenzen seines Einsatzes voll bewußt ist.

Als Reservemedikamente kommen zum Einsatz:

- Prothionamid (PTH)
- Pyrazinamid (PZA)
- Capreomycin (CM)
- Viomycin (VM)
- Kanamycin (KM)
- Cycloserin (CS)
- Para-Amino-Salicylsäure (PAS)
- Thioazetazon (TAZ)
- Tetracyclin (TC)

Alle aufgeführten Medikamente werden während der Hauptbehandlungsphasen in Kombination verabreicht. Eine Monotherapie erfolgt nur in einigen Fällen während der Sicherungsphase.

Es besteht bei den verschiedenen Autoren Einigkeit darüber, daß die Ausprägung der Resistenz rückläufig ist, und daß Mehrfachresistenzen nur noch in sehr geringer Zahl vorkommen (22). In der Bundesrepublik Deutschland finden sich Primärresistenzen in 9.6 v.H. bei ausländischen Arbeitnehmern und in 5.5 v.H. bei der einheimischen Bevölkerung (45). Aufgrund der rückläufigen Entwicklung der Resistenz halten es einige Autoren für vertretbar auf Resistenzbestimmungen zu Beginn der Therapie zu verzichten (23) (24)(69). Sie sind der Meinung, daß eine derartige Untersuchung nur noch im Falle eines Therapieversagens angezeigt sei.

3 Auswertung des Untersuchungsmaterials des Auenbruggerhauses in Bonn Venusberg

3.1 Erläuterung der Datenbasis

Als Datenbasis dieser Studie dienten die Krankengeschichten von Patienten des Auenbruggerhauses Bonn Venusberg. Hierbei handelt es sich um Fälle, die an Lungentuberkulose erkrankt waren und stationär behandelt wurden. Die Auswertung beschränkt sich auf die Jahre von 1950 bis 1959.

Zur Auswertung kamen die Krankengeschichten von 351 Patienten, die folgenden Kriterien genügen mußten:

- positiver Befund bezüglich der Wachstumshemmung der Tuberkelbakterien

- es mußte mindestens eine Resistenzbestimmung durchgeführt worden sein.

Bei der Mehrzahl der betrachteten Fälle sind mehrere Resistenzbestimmungen durchgeführt worden.

Die zur Auswertung herangezogenen 351 Fälle verteilen sich wie folgt auf die verschiedenen Diagnosegruppen:

Diagnosegruppen	Anzahl der Pat.	in v.H.
1. Miliare hämatogene Lungentuberkulose	14	4.0
2. Miliartuberkulose	11	3.1
3. Pleuritis exsudativa	24	6.8
4. Exsudativ - infiltrative Lungentuberkulose	16	4.6
5. Exsudativ - cavernöse Lungentuberkulose	143	40.7
6. Exsudativ - produktive Lungentuberkulose	22	6.3
7. Exsudativ - cavernös - produktive Lungentuberkulose	24	6.8
8. Reaktivierte produktive Lungentuberkulose	9	2.6
9. Produktive Lungentuberkulose	14	4.0
10. Produktiv - cirrhotische Lungentuberkulose	19	5.4
11. Produktiv - cavernöse Lungentuberkulose	28	8.0
12. Produktiv - cirrhotische - cavernöse Lungentuberkulose	15	4.3
13. Reaktivierte - produktive - cirrhotische Lungentuberkulose	7	2.0
14. Cirrhotische Lungentuberkulose	2	0.6
15. Cirrhotische - cavernöse Lungentuberkulose	3	0.9

Zur Durchführung der Resistenzbestimmung wurden in v.H. der Fälle folgende Proben herangezogen:

Sputum	92.87 v.H.
Punktat	3.14 v.H.
Magensaft	3.71 v.H.
Stuhl	0.28 v.H.

Die Therapie der Lungentuberkulose wurde bei den untersuchten Fällen in 24.22 v.H. als Monotherapie und in 75.78 v.H. als Kombinationstherapie durchgeführt.

Die Therapie - Ergebnisse des zur Auswertung herangezogenen Patientengutes gliedern sich folgendermaßen:

- geheilt 3.13 v.H.
- gebessert 79.77 v.H.
- ungeheilt 9.97 v.H.
- exitus 7.12 v.H.

Da es für ein erfolgreiches Therapieregime von entscheidender Bedeutung ist, zu ermitteln gegen welche und gegen wieviele tuberkulostatische Substanzen ein Patient resistent ist, wurden auch im Auenbruggerhaus von jedem Patienten Resistenzbestimmungen gegen die damals gängigen Mittel durchgeführt. Im wesentlichen wurden die Mittel:

- Streptomycin (SM)
- Para-Amino-Salicylsäure (PAS)
- Conteben (TB I)
- Neoteben (NEO)
- Isoniazid (INH)
- Viomycin (Vio)
- Streptomycin + Neoteben
- Para-Amino-Salicylsäure + Isoniazid

bei jedem Patienten ausgetestet.

Bekanntlich reagierte die Mehrzahl der Tuberkuloseheilmittel mit mehr oder minder ausgeprägten Nebenerscheinungen. Daher wurde das Resistenzverhalten in verschiedenen Konzentrationen nachgewiesen, die, allerdings für jedes Mittel in unterschiedlicher Höhe, die von der Verträglichkeit des Organismus abhängig war, angesetzt wurden.

Die einzelnen Chemotherapeutika wurden in folgenden Konzentrationen getestet:

- SM 30 Gamma/ml
  10 " "
  1 " "

- PAS 50 " "
  10 " "
  1 " "

- INH 50 " "
  10 " "
  1 " "

- Vio 30 " "
  10 " "
  1 " "

- Cy 100 " "
  30 " "
  10 " "

- SM + INH 10 Gamma/ml

- PAS + INH 10 " "

Der Krankheitsverlauf ist folglich umsoweniger zu beeinflussen, je höher die Konzentration ist, gegen die ein Patient empfindlich reagiert und je größer die Anzahl der Tuberkulostatika ist, gegen die er empfindlich reagiert. Mithin ist die Anzahl der chemotherapeuti-

schen Substanzen, gegen die ein Patient resistent reagiert, ausschlaggebend für den „ Therapeutischen - Spielraum ", der dem Tuberkulosearzt verbleibt.

3.2 Resistenzverhalten der Tuberkelbakterien des untersuchten Patientengutes (Häufigkeit von Monoresistenzen)

Bei den 351 ausgewerteten Krankheitsfällen zeigte sich laut Resistenzbestimmung, daß nur 6 Patienten, das entspricht 1.71 v.H.,gegen ein einzelnes Mittel eine Resistenz aufwiesen. Alle übrigen 345 Fälle (98.29 v.H.) waren gegen zwei und mehr Tuberkulostatika resistent, was eine Verkomplizierung der Therapiestrategie und somit des Therapieergebnisses implizieren mußte.

Im folgenden soll anhand der Kasuistik der 6 monoresistenten Fälle analysiert werden, ob die Resistenz gegen nur ein Präparat den Krankheitsverlauf günstiger beeinflußt als bei Mehrfachresistenzen.

Wenn durch vorliegen von Monoresistenz der chemotherapeutische Spielraum erweitert ist, stellt sich mithin die Frage, ob hierdurch die konservativen Behandlungsverfahren, insbesondere chirurgische Eingriffe,an Bedeutung verlieren. Auch die Ergebnisse der Therapie sind in Hinblick auf eine erweiterte chemotherapeutische Behandlungsmöglichkeit, im Falle von Monoresistenz,interessant.

Die Analyse der Kasuistik kann folglich Hinweise geben, ob es das eigentliche Resistenzproblem war, oder aber das Fehlen von wirksameren Tuberkuloseheilmitteln, wodurch die Chemotherapie der Tuberkulose in den fünfziger Jahren nicht den erhofften Erfolg brachte.

3.3 Kasuistik (Monoresistenzen im Zeitraum von 1950 bis 1959)

Fall 1

Patient, männlich, 34 Jahre

Aufnahmetag: 24.01.52
Entlassungstag: 9.10.52

Diagnose: rechtsseitige multicavernöse-cirrhotische Lungentuberkulose

Therapie:

(chemotherapeutisch)	- Dihydrostreptomycin
	- Monoteben
	- Neoteben
(kollapstherapeutisch)	- Pneumothorax
(chirurgisch)	- Pneumolyse

Resistenzbestimmung: aus Sputum

Eingang 28.01.52
Ausgang 13.05.52

SM	30	neg.
"	10	"
"	1	75 v.H. resistent
PAS	100	neg.
"	50	"
"	10	"
TBI	20	neg.
"	10	"
"	5	"
"	3.4	"
	1.7	"

Epikrise zu Fall 1:

Bei dem Patienten handelt es sich um eine Reaktivierung und Recavernisierung eines bereits 1942 festgestellten Prozeßes. Nach chemotherapeutischer Behandlung mit Streptomycin, Monoteben und Neoteben gingen die Cavernen zurück. Es konnten jedoch Restcavernen beobachtet werden. Nach Durchführung einer Semb'schen-Plastik war der Patient schließlich Tbc-negativ im Sputum und konnte mit gutem Allgemeinbefinden als gebessert zur Nachkur entlassen werden.
Die Resistenzbestimmung ergab einen Sensibilitätsverlust von 75 v.H. bei 1 g/ml Streptomycin in der Testreihe. Obwohl dieser Wert bis auf 25 v.H. eine Vollresistenz anzeigte, konnte mit dem Mittel gegen das diese Resistenz bestand doch ein gewisser Erfolg erzielt werden.

Fall 2

Patientin, weiblich, 21 Jahre

Aufnahmetag 7.03.53
Entlassungstag 25.06.53

Diagnose: exsudativ-cavernöse Lungentuberkulose beiderseits

Therapie:

(chemotherapeutisch)
- Dihydrostreptomycin
- Neoteben

(kollapstherapeutisch)
- Pneumothorax
- Thorakokaustik

Resistenzbestimmungen: aus Sputum

Eingang 19.03.53
Ausgang 26.05.53

SM	30	neg.
"	10	"
"	1	"
PAS	100	neg.
	50	"
	10	25 v.H. resistent
TBI	20	neg.
"	10	"
"	5	"
"	3.4	"
"	1.7	"

Epikrise zu Fall 2:

Die beiderseitige exsudativ-cavernöse Lungentuberkulose mit positivem Sputumbefund wurde zunächst mit Streptomycin behandelt. Dieses Präparat mußte wegen auftretender Nebenerscheinungen abgesetzt werden. Nach anschließender Behandlung mit Neoteben und zusätzlicher Kollapstherapie wurden die Cavernen deutlich kleiner und die Infiltrationen bildeten sich zurück. Bei der Patientin lag eine primäre Resistenz gegen PAS von 25 v.H. in einer Konzentration von 10 g/ml vor. Da aber in diesem Fall mit Neoteben und nicht mit PAS behandelt wurde, war diesem Ergebnis der Resistenzbestimmung wohl keine Bedeutung beizumessen. Denn das Ergebnis der Resistenzbestimmung kam erst knapp 2 Monate nach Beginn der Therapie mit Neoteben. Die Patientin wurde als gebessert in ein Sanatorium entlassen.

Fall 3

Patient, männlich, 51 Jahre

Aufnahmetag 8.09.55
Entlassungstag 17.03.56

Diagnose: cirrhotisch-cavernöse Lungentuberkulose beiderseits

Therapie:
(chemotherapeutisch) - Neoteben

Resistenzbestimmungen: aus Sputum

SM	30	neg.
"	10	"
"	1	"
PAS	50	neg.
"	10	"
"	1	"
INH	50	neg.
"	10	"
"	1	"
Vio	30	neg.
"	10	"
"	1	"
Cy	100	neg.
"	30	"
"	10	50 v.H. resistent

Epikrise zu Fall 3:

Der Patient litt unter einer cirrhotisch-cavernösen Lungentuberkulose beiderseits. In den 3 Wochen seines Krankenhausaufenthalts wurde er mit Neoteben behandelt. Obwohl der Patient bei den Resistenzbestimmungen nur bei Cycloserin in der Konzentration von 10 Gamma/ml eine Teilresistenz von 50 v.H. zeigte, konnte er nur als ungeheilt entlassen werden. Offensichtlich war in diesem Fall die Kürze der Behandlungsdauer für den ausgebliebenen Erfolg verantwortlich.

Fall 4

Patientin, weiblich, 28 Jahre

Aufnahmetag 21.02.57
Entlassungstag 3.10.57

Diagnose: exsudativ-produktive Lungentuberkulose beiderseits

Therapie:
(chemotherapeutisch) - Streptomycin + Conteben + Para-Amino-Salicylsäure

Resistenzbestimmungen: aus Sputum

SM	voll	sensibel	
PAS	"	"	
Vio	"	"	
Cy	"	"	
INH	50	25 v.H.	resistent
	10	25 v.H.	"
	1	25 v.H.	"

Epikrise zu Fall 4

Es handelte sich bei dieser Patientin um eine exsudativ-produktive Lungentuberkulose beiderseits. Nachdem die Patientin mit Streptomycin, PAS und Conteben behandelt worden war, bildeten sich die Infiltrationen und Aufhellungen im Röntgenbild zurück. Als die Tuberkulose geschlos-

sen war,wurde die Patientin mit gebessertem Allgemeinbefinden entlassen.
Die Resistenzbestimmungen ergaben eine Teilresistenz gegen INH von jeweils 25 v.H. in den Konzentrationen 50, 10 und 1 g/ml. Da die Patientin volle Sensibilität bei allen ihr verabreichten Medikamenten zeigte, konnte eine Besserung ihres Krankheitsbildes erzielt werden.

Fall 5

Patient, männlich, 29 Jahre

Aufnahmetag 18.12.53
Entlassungstag 20.04.54

Diagnose: exsudativ-cavernöse Lungentuberkulose rechtsseitig

Therapie:
(chemotherapeutisch) - Neoteben

Resistenzbestimmungen: aus Sputum

SM	voll sensibel
PAS	" "
TBI	" "
Neo	25 v.H. resistent

Epikrise zu Fall 5

Bei dem Patienten handelte es sich um eine exsudativ-cavernöse Lungentuberkulose rechtsseitig. Nach strenger Liegekur und Neotebenbehandlung stellte sich das Cavum deutlich verkleinert dar. Da aber an der linken Spitze eine Zunahme der Infiltrationen zur Darstellung kam, wurde eine kollapstherapeutische Maßnahme zu einem späteren Zeitpunkt für notwendig gehalten.
Die Resistenzbestimmung zeigte einen Sensibilitätsverlust von 25 v.H. bei dem Mittel Neoteben. Diese Tatsache beeinträchtigte offensichtlich nicht die Wirkungsweise des auch verabreichten Mittels Neoteben.

Fall 6

Patient, männlich, 19 Jahre

Aufnahmetag 6.08.56
Entlassungstag 27.05.57

Diagnose: exsudativ-cavernöse Lungentuberkulose beiderseits

Therapie:
(chemotherapeutisch)
- Neoteben
- Streptomycin
- Para-Amino-Salicylsäure

Resistenzbestimmungen: aus Sputum

	SM	voll sensibel
	PAS	" "
	Con	" "
	INH	" "
SM + Neo		" "
PAS + Neo		" "
	Vio	50 v.H. resistent

Epikrise zu Fall 6

Der Patient hatte eine exsudativ- cavernöse Lungentuberkulose rechts und links. Er wurde mit PAS, Streptomycin und Neoteben behandelt. Unter dieser Behandlung bildeten sich die Streuherde zurück.
Die Teilresistenz von 50 v.H. gegen Viomycin, die sich bei der Resistenzbestimmung zeigte, übte keinen negativen Einfluß auf die Wirksamkeit der verabreichten Mittel aus.
Der Patient konnte als gebessert entlassen werden.

4 Diskussion

Die Ergebnisse der literarischen Auswertung mit den Ergebnissen des kasuistischen Teils dieser Arbeit unmittelbar vergleichen zu können und hieraus allgemeingültige Aussagen abzuleiten, könnte als wünschenswertes Ziel dieser Studie gelten. Dies zu erreichen dürfte aus folgenden Gründen vermessen sein:

- Die Fragestellungen anderer Autoren weisen wenn, dann nur rein zufällig, die Spezifität aus, daß sie mit den Fragestellungen dieser Arbeit identisch sind.

- Die Erfahrungswerte, die den Ergebnissen verschiedener Autoren zu Grunde liegen, differieren sehr stark, wodurch eine Vergleichbarkeit erschwert wird.

- Die Therapiemethoden der einzelnen Autoren sind sehr heterogen. Dies betrifft zum einen die Behandlungsstrategie und zum anderen die Labormethoden zum Nachweis der Resistenzen.

Aufgrund der angeführten Kritikpunkte jede wissenschaftliche Tätigkeit auf diesem Gebiet zu unterlassen, wäre wohl ein Schritt in die falsche Richtung.

Um der heutigen Chemotherapie der Lungentuberkulose die entsprechenden Impulse für eine vollständige Ausheilung der Tuberkulose bei jedem einzelnen Patienten zu geben, ist die Auswertung und auch Wertung aller, auch wenig abgesicherter Erkenntnisse und Erfahrungen, notwendig.
In diesem Sinne sind die folgenden vergleichenden Gegenüberstellungen zu verstehen, die den Versuch darstellen sollen, tendenzielle Parallelen der Theramethoden sowie deren Bedeutung herauszukristallisieren.

Die in der Kasuistik näher betrachteten sechs Fälle, mit monoresistentem Verhalten, stellen in Relation zur gesamten Datenbasis von 351 Fällen mit 1.71 v.H. einen geringen Prozentsatz dar. In anderen Untersuchungen und Studien wurde von verschiedenen Autoren immer wieder bestätigt, daß die Monoresistenzen nicht so häufig auftreten wie Mehrfachresistenzen. Im literarischen Teil dieser Arbeit geht dieses Ergebnis ebenfalls annähernd aus der Tabelle 1 hervor. Hier sind die Mehrfachresistenzen eindeutig in der Überzahl, auch wenn der Prozentsatz der Monoresistenzen höher liegt, als der in der Untersuchung des Patientengutes des Auenbruggerhauses. Bezüglich der geringfügigen Differenzen sei auf die Kritikpunkte zur Vergleichbarkeit verwiesen.

Von den 6 in der Kasuistik untersuchten Fälle, die sich monoresistent gegenüber den damals verwendeten Chemotherapeutika verhielten, konnten 5 Fälle als gebessert entlassen werden. Ein Fall mußte als ungeheilt

entlassen werden. Hierzu ist es jedoch wichtig anzumerken, daß der Patient nur 3 Wochen stationär behandelt wurde. Nach diesem kurzen Zeitraum war wohl kaum ein besseres Ergebnis zu erwarten.

Bei zwei der angesprochenen Fälle wurden neben der Chemotherapie noch kollapstherapeutische Eingriffe vorgenommen. Hierbei handelte es sich um Pneumothoraxanlagen und Pneumolysen. Bei einem weiteren Fall gelang die Anlage eines Pneumothorax zweimal nicht. Ein für notwendig gehaltener kollapstherapeutischer Eingriff wurde von einem weiteren der sechs Patienten abgelehnt. Es bleibt somit festzustellen, daß bei der Mehrzahl der monoresistenten Fälle neben der Chemotherapie die konservativen Behandlungsmethoden von Bedeutung waren.
Auf die konservativen Methoden konnte folglich auch nicht bei monoresistenten Fällen, die, wie es vielleicht erwartet wurde der Chemotherapie günstigere Bedingungen boten, verzichtet werden.

Mehrere Autoren, die sich in den fünfziger Jahren mit dem Problem der Chemotherapie beschäftigt hatten, kamen zu dem Ergebnis, daß die Chemotherapie die konservative Behandlung der Tuberkulose nicht ersetzen konnte. Die Intentionen der Ergebnisse waren aber recht differenziert.
REICHERT vertrat die Meinung, daß die Chemotherapie die konservative Behandlung in manchen Fällen unnötig macht, in anderen Fällen die Erfolge der kollapstherapeutischen Behandlung verbessern kann bzw. wieder andere Fälle erst für die Behandlung geeignet macht.

GANGUIN macht in seiner Studie den Erfolg der Tuberkulostatika von der Form der Tuberkulose abhängig. Er untersuchte insbesondere die Stellung des Streptomycins in der Reihe der gegebenen Behandlungsmethoden. Nach Ansicht von GANGUIN konnte bei Frühinfiltraten und exsudativen Prozessen mit kleineren Einschmelzungen durch Streptomycin ein chirurgischer Eingriff unnnötig werden. Es wurde aber von ihm hervorgehoben, daß es erfahrungsgemäß nur ein kleiner Teil wäre, für den dies zuträfe. In der Mehrzahl, vor allem der cavernösen Tuberkuloseformen, behielten die konservativen Methoden nach wie vor ihre Gültigkeit. Ferner wurden z. B. durch Streptomycin bis dahin inoperabele Fälle insoweit günstig beeinflußt, daß sie einem chirurgischen Eingriff zugänglich wurden (29).

Für HAIZMANN war die Chemotherapie, zum richtigen Zeitpunkt angewandt, ein wesentlicher Bestandteil des gesamten Therapieplanes und war demnach den konservativen Maßnahmen nicht überlegen, sondern ihnen gleichwertig gegenübergestellt (31).

Das eigentliche Urteil über den Erfolg oder Mißerfolg der Chemotherapie hing wesentlich von den Erwartungen ab, die man ihr zugeschrieben hatte.

Als Resümee der vorliegenden Studie war es in den fünfziger Jahren nicht die Form der Tuberkulose, nicht die Form der Resistenz und auch nicht eine möglicherweise zu kurze Behandlungsdauer, die den Erfolg der Chemotherapie bestimmten. Es war vielmehr das Fehlen von chemischen Erkenntnissen, um den Therapeuten gezielter wirkende Chemotherapeutika bereitzustellen und die noch unzureichende Erfahrung mit den damals vorhandenen Mitteln. Die ausgezeichneten Resultate, die derzeit mit der Chemotherapie erzielt werden, stellen dies mit unter Beweis.

5 Zusammenfassung

Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit bestand in einer Untersuchung der Häufigkeit von Monoresistenzen und ihrer Auswirkungen (1950 bis 1959). Die Basis der Arbeit bildete die Auswertung von Krankengeschichten der Patienten des Auenbruggerhauses in Bonn für diesen Zeitraum. Darüberhinaus wurde eine literarische Abhandlung des Themenkomplexes vorgenommen. Die Ergebnisse des literarischen und kasuistischen Teils der Arbeit wurden schließlich wertend gegenübergestellt. Differenziert nach den Hauptgliederungspunkten lassen sich die Ergebnisse folgendermaßen zusammenfassen:

- Der Beginn der Chemotherapie ist auf das Jahr 1947 datiert. Mit der Chemotherapie verband man die Hoffnung, daß sich ein Wandel in der Bekämpfung der Tuberkulose vollziehen würde. Es mußten aber rasch die Grenzen dieser „neuen" Mittel erkannt werden. Zum einen waren es die Ausbildung von Resistenzen gegen diese Mittel und zum anderen die erheblichen toxischen Wirkungen der Mittel, die den Einsatz in Frage stellten. Da die Präparate anfänglich in Monotherapie verabreicht wurden, versuchte man später eine Kombination der verschiedenen Präparate. Dies sollte die schnelle Resistenzentwicklung gegen die einzelnen Mittel günstig beeinflussen. Aber auch diese Verfahrensweise brachte anfangs nur bescheidene Verbesserungen der Chemotherapie.

- Die Ausbildung von Resistenzen kristallisierte sich als das zentrale Problem der Chemotherapie heraus.Die verschiedenen Formen der Resistenz, als da sind: die primäre, sekundäre, klinische und bakteriologische Resistenz, die für das Therapieregime von entscheidender Bedeutung waren, verschärften das eigentliche Problem.

- Die Häufigkeiten von Mono- und Mehrfachresistenzen wurden von den verschiedenen Autoren unterschiedlich ausgewiesen. In dem Untersuchungsmaterial dieser Arbeit betrugen die Monoresistenzen 1.71 v.H. und die Mehrfachresistenzen 98,29 v.H. für den Zeitraum von 1950 bis 1959. Die 1.71 v.H. der

monoresistenten Fälle, dies waren 6 Patienten, zeigten keinen wesentlich günstigeren Krankheitsverlauf. 5 der Fälle wurden als gebessert entlassen und ein Fall wurde als ungebessert entlassen. Bei diesen Fällen vermochte auch die Chemotherapie nicht die konservativen Behandlungsmethoden zu ersetzen.

6 Literaturverzeichnis

1. Amtliche Mitteilungen : Verlautbarung des Arbeitsauschusses für Chemotherapie des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose über die Anwendungsbreite von Conteben,PAS und Streptomycin vom 24.Juli 1951. Der Tuberkulosearzt 1951

2. BARTH,F. : Beitrag zur Behandlung der Lungentuberkulose mit Isonikotinsäurehydrazid.

3. BARTMANN,K. : Antimikrobielle Chemotherapie - Allgemeine Chemotherapie.

4. BARTMANN,K. : Die Bildung gegen Conteben hochresistenter Varianten als stammspezifische Eigenschaft bei Mycobact. tuberc. var. hem..Zeitschrift für Tuberkulose,Bd. 1o4,Heft 6 , 1954

5. BARTMANN,K. : Die Entwicklung der Chemotherapie der Lungentuberkulose.Prax. Pneumol. 29 (1975)

6. BARTMANN,K. : Die gegenwärtige Situation der antituberkulösen Chemotherapie.DÄ,Nr. 29/ 16.7.66

7. BARTMANN,K. : Zur Methodik der Resistenzbestimmung an Tuberkelbakterien auf festen Eiernährböden.Zeitschrift für Tuberkulose, Bd. 1o5, 1955

8. BERG,G.,HERHOLZ,G. und MEISSNER,G.: Resistenzentwicklung und therapeutischer Effekt nach 3- und 6monatiger Behandlung mit Isonikotinsäurehydrazid. Der Tuberkulosearzt, 1953

9. BLÜMM,P. : Die chemotherapeutische Behandlug der haematogen-disseminierten Lungentuberkulose mit Conteben. Der Tuberkulosearzt, 1951

1o. BÜNGER,P. : Betrachtung zur Resistenzentwicklung von Tuberkelbakterien. Der Tuberkulosearzt 1951

11. BÜNGER,P. : Betrachtung zur Antibiotika- u. Chemotherapie der Lungentuberkulose. Der Tuberkulosearzt,1951

12. BÜNGER,P.,Lass,A.: Empfindlichkeit und Resistenz von Tuberkelbakterien vor und während der Behandmit Isoniazid. Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 103, Heft 4-5, Jg. 1953

13. DANZER,W.: Probleme der primären Resistenz. Beitrag Klin. Tuberk. Bd. 138, Jg. 1968

14. Deutsch - Medizinische Wochenschrift: Tuberkulostatika Resistenz. 83, Jg. 1958

15. DICKINSON,J.M.,ABER,V.R.,MITCHINSON,D.A.: Bakterícidal aktivity of Streptomycin, Isoniazid, Rifampin, Ethambutol, and Pyrazinamide alone and in combination against mycobakterium tuberculosis. Am. Rev. Resp. Des. 116, Jg. 1977

16. DIßMANN,E.: Dosierungs und Kombinationseffekte von Streptomycin und Para-Amino-Salicylsäure bei hämatogener Lungentuberkulose. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1950

17. DIßMANN,E.: Klinische und bakterielle Resistenz im Verlaufe der Behandlung der Tuberkulose mit den neuen Tuberkulosemitteln: Streptomycin, PAS, TB, INH. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1953

18. DIßMANN,E.,IGLAUER,E.: Klinische Ursachen der bakteriellen Resistenz bei Lungentuberkulosen. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1961

19. ESCH,D.,Gierhake,F.W.,Hermann,W.,Martini,P.: Tierexperimentelle Virulenzschädigung von Tuberkelbakterien unter Isonicotinsäurehydrazid-Behandlung u. ihre Beziehung zu dem klinischen Bild der menschlichen Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tub. Bd. 117 Jg. 1957/58

20. ESKUCHEN,C.T.,Hain,E.,Sühling,M.: Beitrag zur Streptomycin - Resistenzbestimmung von Tuberkelbakterien im klinischen Betrieb. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1951

21. EULE,H.,Werner,E.: Die Resistenz des Mycobakterium tuberculosis gegen Ethionamid, Thiosemicarbazon und Isoxyl und ihre Beziehungen zueinander. Beitr. Klin. Tuberk. 134, Jg. 1967

22. FORSCHBACH,G.: Die medikamentöse Behandlung der Lungentuberkulose. Prax. der Pneumologie, 32, Jg. 1978

23. FOX,W.: Modern management and therapy of pulmonary tuberkulosis. Bull. int. Un. Tuberc. 52, Jg. 1977

24. FOX,W.,Mitchison,D.A.: Short-course chemotherapy for pulmonary tubercolosis. Amer. Rev. Dis.111, Jg. 1975

25. FREERKSEN,E.,Rosenfeld,M.,Matsumiya,T.: Isoniazid-Wirkung trotz Isoniazid - Resistenz ? Prax. der Pneumologie, 23, Jg. 1969

26. FRAHM,H.: Die Chemotherapy der Tuberkulose mit Conteben und PAS. Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 96, Jg. 1951

27. FREERKSEN,E.: Kolloquium über neuere Tuberkulose-Medikamente. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1958

28. FODOR,T.: Über die Wiederholung von Sensibilitätsprüfungen mit Tuberkulosebakterien. Prax. der Pneumologie, 25, Jg. 1971

29. GANGUIN,H.-G.: Erfahrungen in der Behandlung der Lungentuberkulose mit Streptomycin . Der Tuberkulosearzt, Jg. 1951

30. HACKL,H.: Resistenzbestimmung und ihre Bedeutung für den Tuberkulosearzt. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1955

31. HAIZMANN,R.: Kombinierte Chemotherapie bei chronischen Lungentuberkulosen. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1954

32. HEIN,J.,WEMMERS,H.: Bakteriologisch-klinische Vergleichsuntersuchungen zur "Resistentz"-Frage der Tb.-Bakterien gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 101, Jg. 1952

33. HEYMER,A.: Die Bedeutung der medikamentösen Behandlung der Lungentuberkulose. Der Internist, Jg. 1962

34. HEYMER,A.,SCHWABE,K.H.: Die Chemotherapie der Tuberkulose - ihre Vorausetzungen, Möglichkeiten u. Grenzen. Der Internist, Jg. 1966

35. HIRSCH,J.: Experimentelle und angewandte Chemotherapie der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberk.,Bd. 105, Jg. 1954

36. HOFFMANN,P.,NICKEL,L.: Die Resistenz von Tuberkelbakterien gegenüber Streotomycin, PAS, Conteben in vivo und in vitro. Der Tuberkulosearzt, Jg.1952

37. HOFFMANN,P.,NICKEL,L.: Über die Resistenz von Tuberkelbakterien und den antibakteriellen Blutspiegel bei Lungentuberkulosen während der Behandlung mit Conteben, PAS und Streptomycin. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1950

38. HÜSSELS,H.: Die Häufigkeit der primären Resistenz von Tuberkelbakterien in der BRD einschließlich Berlin (West) im Beobachtungszeitraum 1972 bis 1975. Prax. der Pneumologie, 31, Jg. 1977

39. JANCEK,E.,MORAVEK,J.: Zur klinischen Bedeutung der INH-Resistenz bei Tuberkulosekranken. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1958

40. KLEIN, G.,PRIMER,G. Über den praktischen Wert von TB-Resistenzbestimmungen. Prax. der Pneumologie, 23, Jg. 1969

41. KNIPPING,H.W.,RINK,H.: Die Lungentuberkulose - Die Behandlung mit Tuberkulostatika. Klinik der Lungenkrankheiten

42. KREBS,A.: Leitfaden für bakteriologische Untersuchungen bei Tuberkulose. VEB Gustav Fischer Verlag Jena 1964

43. LANGER,Cl.: Ursachen von Mißerfolgen der Chemotherapie der Tuberkulose. Beitr. Klin. Tuberk., 138, Jg. 1968

44. LEITNER,St.: Klinische Erfahrungen bei der antibiotischen und Chemotherapie der Tuberkulose. Zeitschr. f. Tuberk., Bd. 97, Jg. 1951

45. MATTHIESEN,W.,KIND,A.,GÖBEL,D.: Epidemiologie der Primärresistenz von Tuberkulosebakterien in der BRD einschließlich Berlin (West) im Zeitraum 1972 bis 1975. Prax. der Pneumologie, 31, Jg. 1977

46. MEISSNER,G.: Die Häufigkeit von Tuberkelbakterien-Stämmem mit Sensibilitätsminderung für Isoniazid bei unbehandelten Tuberkulosen Erwachsener sowie von Kindern und Jugendlichen in den Jahren 1953 - 1956. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1957

47. MEISSNER,G.: Ein Fall mit Doppelresistenz gegen Streptomycin und Isoniazid. Beitr. Klin. Tuberk., Bd. 110, Jg. 1953

48. NIGOGHOSSIAN,G.A.: Nachlassen der Resistenz des Tuberkelbakteriums gegenüber INH nach Abbruch der Behandlung. Schweiz. med. Wschr. Nr. 9, Jg. 1953

49 NITSCHE,H.G.: Rezidivhäufigkeit nach intensiver gezielter Tuberkulose-Chemotherapie in Berlin. Prax. der Pneumologie, 27, Jg. 1953

50. NEUMANN,G.: Zur epidemiologischen Bedeutung der Pesistenz von m.tuberculosis. Praxis der Pneumologie, Jg. 1968

51. NOWAK,K.: Die Kombinierte Behandlung der Lungentuberkulose mit INH, Streptomycin und Elpimed und ihr Einfluß auf die Resistenzbildung. Der Tuberkulosearzt, Jg. 1959

52. ÖGER,O. und Erelcin,H. : Die primäre Resistenz gegenüber Tuberkulostika erster Ordnung. Prax. Pneumol. 22 (1968)

53. RADENBACH,K.L. : Zum gegenwärtigen Stand der antituberkulösen Chemotherapie. Internist 14, (1973)

54. REICHERT,H. : Ehrfahrungen mit dem Tuberkuloseheilmittel Nicoteben compositum. Zeitschrift für Tuberkulose,Bd. 111, Heft 1-2, 1958

55. SCHMIEDEL,A. : Bakteriolgie der Tuberkulose, IN : Lehrbuch der Hygiene, S.727-738, 1954

56. SCHMIEDEL,A. : Über die Entwicklung der Bakterienresistenz gegenüber den Antituberkulotika. Zeitschrift für Tuberkulose,Bd. 1o2, Heft 3-5, 1953

57. SCHOLTZE,H. und HERTEL,H.W. : Viomycin-Resistenz. Der Tuberkulosearzt 1956

58. SCHRIEVER,O. : Die derzeitige Häufigkeit der primären und sekundären Resistenz gegen Antituberkulostatika. Prax. Pneumol. 27 (1973)

59. SCHÜTZ,I. : Die Beutung kontrollierter klinischer Prüfungen für die Praxis der Chemotherapie der Lungentuberkulose. Deutsches Medizinisches Journal, 22.Jg. , 1971

60. SERI,I. : Klinische Bewertung der Laborrestenzdaten bei Tuberkulose . Prax. Pneumol. 2o, 1966

61. SERI,I.,PAPP,A.,ILLES,I.,SZABO,A.,LUKAS,G.: Mehrfachresistenz bei Tuberkulosen; Behandlung mit zweitägig wechselnden Chemotherapie-Kombinationen. Der Internist, Jg. 1962

62. SERI,I.: Resistenzprüfung und Keimzählung in der Therapieführung der Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tuberk. 136, Jg. 1967

63. SEELIGER,H.P.R.,WEICKSEL,P.,AHIAKU-BREW,C.: Die Resistenzlage von Tuberkelbakterien im unterfränkischen Bereich. Prax.Pneumol. 24, 197o

64. SIGHART,H. : Epidemiologische und klinische Bedeutung der resistenten Tuberkelbakterien,Wiener Medizinische Wochenschrift, Nr. 43/1968

65. SIMON,K. : Die Chemotherapie der nicht vorbehandelten Lungentuberkulose in der Klinik. Prax. Pneumol. 27 (1973)

66. SKLENAR,V.,OLEJNICEK,M. und JANCIK,E.: Ergebnisse einer länger als ein Jahr durchgeführten Chemotherapie bei Lungentuberkulose. Der Tuberkulosearzt, 1958

67. SONNTAG,H.G., und RATSCHKO,K.W.: Verhalten von Mycobakterien auf Nährböden mit einem oder mehreren Tuberkulostatika. Beitr. Klin. Tuberk. 141, (197o)

68. STEINBRÜCK,HENNING,KREBS,LAUGWITZ,MASUHR und WENDT: Was ist bisher mit der Chemotherapie erreicht worden? Zeitschrift für Tuberkulose, Bd. 11o, 1957

69. STEINER,A.,MEDICI,T.Z. : Neue Richtlinien zur Therapie der Lungentuberkulose.Dtsch. med. Wschr. 1o3, Jg. 1978,

7O. SULA,L. : Resistenz von Tuberkelbakterien, Rozhledy v Tuberkulose A v Nemoceck Plicnich - XXI - 3 - 1961

71. TRNKA , L. : Die Problematik der bakteriellen Resistenz bei der Tuberkulosebehandlung, Prax. Pneumol. 2o,1966

72. UNHOLTZ , K. : Resistenz gegen Streptomycin, PAS,Conteben unter praktischen Gesichtspunkten. Der Tuberkulosearzt, 1952

73. VELTMANN G. : Primäre und sekundäre Chemoresistenz der Tuberkelbakterien und ihre Bedeutung für den klinischen Verlauf der Tuberkulose. Ärztliche Wochenschrift,Jg. 7, Heft 37, 1952

74. VELTMANN ,G. : Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage einer Virulenzminderung der Tuberkelbakterien unter der Chemotherapie. Der Tuberkulosearzt 1957

75. VIRCHOW,C. : Klinische Bedeutung der Arzneimittelresistenz bei der Tuberkulosebehandlung. Deutsches Medizinisches Journal, 22. Jg. , 1971

76. VOSSEN ,G. : Die Ergebnisse der Streptomycintherapie des Jahres 1951. Der Tuberkulosearzt 1951

77. WALTER, A.M. : Chemotherapeutische Probleme der Behandlung der Lungentuberkulose. Prax. Pneumol. 2o (1966)

78. WHINNEY,Mc,I.R. : Resistenz von Tuberkelbakterien. The Lancet, 1972

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. K. H. Schwabe für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

LEBENSLAUF

12. Mai 1952	geboren in Neuss als Tochter des Kaufmanns Herbert Kampmann und dessen Ehefrau geb. Winkel
1957 - 1962	Besuch der Dreikönigenschule in Neuss
1962 - 1970	Besuch des Marienberggymnasiums in Neuss
April 1970	Erlangung des Reifezeugnisses
1970 - 1971	Ausbildung in einem zahntechnischen Labor in Neuss
1971 - 1974	Studium der Physik an der Universität in Bonn
1974 - 1978	Studium der Zahnmedizin an der Universität in Bonn
Dezember 1978	Staatsexamen im Studienfach Zahnmedizin an der Universität in Bonn
März 1979	Beginn der Ausbildung zum Facharzt für Kieferorthopädie